Aus der chemischen Abteilung des Physiologischen Institutes
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. A. Hahn

Cholesterin und andere Sterine im Stoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ernst Meisner
aus Nürnberg

München 1939
Druck von Ph. Waizmann, München, Landwehrstraße 24

Aus der chemischen Abteilung des Physiologischen Institutes
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. A. Hahn

Cholesterin und andere Sterine im Stoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ernst Meisner
aus Nürnberg

München 1939
Druck von Ph. Waizmann, München, Landwehrstraße 24

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Berichterstatter:
Professor Dr. A. Hahn

Tag der mündlichen Prüfung:
19. Dezember 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554006_0093

Cholesterin und andere Sterine im Stoffwechsel.

Einleitung.

In der vorliegenden Arbeit soll das Cholesterin in seiner Beziehung zum Stoffwechsel behandelt werden. Für das Verständnis des Cholesterinkreislaufes beim Menschen ist die verschiedene Resorbierbarkeit der Sterine von entscheidender biologischer Bedeutung. Das Cholesterin kommt in allen Körperzellen, in allen Sekreten und Exkreten vor. Der Harn ist nahezu, der Liquor cerebrospinalis ganz cholesterinfrei. Der Cholesteringehalt der Zellen ist normalerweise immer konstant und unabhängig von dem Cholesteringehalt der sie umgebenden Körperflüssigkeiten. Das Cholesterin ist aber nicht nur als Baustein der Zellen von Wichtigkeit. Man findet das Ringskelett des Cholesterins in den Gallensäuren, im Vitamin D_2 und in den Sexualhormonen. Daraus ist zu ersehen, daß ihm eine besondere biologische Bedeutung zukommt.

Resorption des Cholesterins und anderer Sterine.

Die Resorption von Cholesterin hat zuerst Pribram am Kaninchen festgestellt. Er verfütterte 3 Gramm Cholesterin und fand dabei eine Cholesterinvermehrung im Blut und in der Darmwand. Diese Tatsache wurde dann später von vielen anderen Forschern bestätigt. Über den Ablauf der auf diese Weise entstandenen alimentären Hypercholesterinämie fand man bei den Pflanzenfressern, den Fleischfressern und beim Menschen starke Verschiedenheiten. So erreicht beim Pflanzenfresser der Cholesteringehalt des Blutes erst nach 24 Stunden seinen höchsten Wert und sinkt erst nach 2 Tagen langsam wieder ab. Beim Fleischfresser wurde der höchste Cholesterinwert schon nach 6 bis 8 Stunden gefunden und das Absinken zur Norm bereits nach 24 Stunden. Beim Pflanzenfresser gelingt es daher, durch Verfütterung großer Mengen Cholesterins eine dauernde Hypercholesterinämie zu erzeugen, bei der gleichzeitig eine Vermehrung dieses Lipoids in allen Organen beobachtet werden konnte. Eine solche Cholesterinablagerung kann man beim Pflanzenfresser künstlich, z. B. in der Aorta erzeugen, beim Hunde gelingt dies nur sehr schwer und beim Fleischfresser überhaupt nicht. Beim Menschen erreicht die Cholesterinkurve schon nach 4 Stunden ihren Gipfelpunkt, sinkt schnell ab und erreicht nach ca. 24 Stunden fast wieder den Normalwert. Aus dem bisher Ausgeführten

kann man zwei Schlüsse ziehen: 1. daß wesentliche Unterschiede im Resorptions- und Regulationsvermögen zwischen Pflanzenfressern, Fleischfressern und dem Menschen bestehen, 2. daß deshalb die Untersuchungsergebnisse an Fleisch- und Pflanzenfressern nicht ohne weiteres auf den menschlichen Organismus bezogen werden können.

Bürger und Habs haben Untersuchungen beim Menschen über die Cholesterinresorption angestellt. Sie gaben einmalig 5 g Cholesterin in 100 ccm Olivenöl. Nach 4, 8 und 24 Stunden wurden Cholesterinbestimmungen im Serum durchgeführt.

Ergebnis: Beim stoffwechselgesunden Menschen fand sich regelmäßig eine Hypercholesterinämie, die am stärksten nach 4 Stunden ist. Der Cholesterinspiegel ist in dieser Zeit auf das Doppelte gestiegen, d. h. gleichzeitig, daß 60% des zugeführten Cholesterins im Blut wieder gefunden wurden. Nach 24 Stunden ist der Cholesterinwert wieder normal (Tabelle I).

Tabelle I

	Aussehen des Serums	Gesamt-Extrakt in ‰	Cholesterin in ‰			
			gesamt	frei	aus Estern	% verestert
nüchtern	klar	5,26	1,03	0,30	0,64	62
nach 4 St.	stark getrübt	14,76	2,23	0,70	1,53	69
„ 8 „	„ „	10,72	1,57	0,64	0,93	61
„ 24 „	opalescierend	8,26	1,47	0,31	1,16	79

Schally zeigt an mehreren Versuchen, daß der Normalwert in vielen Fällen sogar viel eher wiederhergestellt ist. Er nimmt in den ersten 6 Stunden nach Belastung stündlich Blut ab und stellt dabei fest, wie auch Kreis das beobachtet hat, daß nach der ersten Stunde der Cholesterinspiegel sinkt, die Steigerung erst in der zweiten Stunde erfolgt, andauert bis zur vierten Stunde, dann wieder absinkt und schon nach sechs Stunden den Normalwert wieder erreicht.

Als Tatsache dürfte wohl allgemein feststehen, daß eine Cholesterinresorption nur bei gleichzeitigem Vorhandensein von Fett stattfindet. Außerdem darf man wohl als sicher ansehen, daß normalerweise beim Menschen eine alimentäre Hypercholesterinämie festzustellen ist, daß es dabei aber niemals gelingt, eine dauernde Cholesterinanreicherung im Blute zu erzeugen.

Bürger, Thannhauser und Wendt wiesen darauf hin, daß die Fette als Lösungsmittel für das Cholesterin den Weg zur Resorption bahnen. Da aber die Fettresorption an das Vorhandensein von Gallensäuren gebunden ist, liegt der Schluß nahe, daß für die Cholesterinresorption ein Gallensekret vorhanden sein muß.

Loeffler geht auf das von Wieland und Sorge beschriebene Choleinsäureprinzip zurück, wonach Additionsverbindungen der Fettsäuren mit Desoxycholsäure wasserlöslich sind. Auch Cholesterin geht eine solche wasserlösliche Verbindung ein. Loeffler berichtet Versuche von Schönheimer, in denen eine vermehrte Resorption von Cholesterin bei gleichzeitiger Verfütterung von Desoxycholsäure stattfindet. Er schließt daraus, daß damit die schon von Wieland und Sorge vermutete leichtere Resorption von Cholesterin wenigstens für die Gegenwart der Desoxycholsäure bewiesen sei. Hummel hat die Wirkung verschiedener Gallensäuren auf die Cholesterinresorption untersucht. Er kam dabei zu dem Ergebnis, daß die Cholesterinresorption durch Gallensäuren beschleunigt wird, und daß diese in folgender Reihenfolge wirksam sind: Glykocholsäure, Cholsäure, Desoxycholsäure, Apocholsäure. — Dehydrocholsäure erwies sich als unwirksam. Heinlein bringt allerdings diese These dadurch stark ins Wanken, daß er an Gallenfistelhunden bei völliger Ableitung der Galle noch eine beträchtliche Cholesterinresorption beobachtet hat. Er schloß daraus, daß Gallensäuren also nicht unbedingt zur Cholesterinresorption vorhanden sein müssen.

Die von Thannhauser aufgeworfene Frage, ob der Cholesterinesterresorption nicht eine Esterspaltung vorausgeht, beantworteten Schönheimer und Hummel bejahend, indem sie in Mäuseversuchen nachwiesen, daß eine Resorption von Cholesterinestern ohne Spaltung nicht stattfindet.

Bei Zufuhr reiner Fettnahrung beobachtet man eigentümlicherweise, daß in der Phase der Verdauungslipämie auch der Cholesteringehalt des Blutes ansteigt. Wenige Autoren glaubten, es handle sich dabei um einen Aufbau des Cholesterins aus Material, das die Fette liefern. Doch steht man heute allgemein auf dem Standpunkt, daß diese Cholesterinvermehrung jedenfalls zum größten Teile auf die Rückresorption des Gallencholesterins zurückzuführen ist. Ob allerdings trotz des großen Reizes der reinen Fettnahrung auf die Gallenproduktion das Gallencholesterin die ganze Menge des Resorbierten ausmacht, ist noch ungeklärt. Schally hat bei operierten Hunden beobachten können, daß die Nüchternwerte in der Vena portae starken Schwankungen unterworfen sind, und er führt dieses auf die verschiedenen Mengen des rückresorbierten Gallencholesterins zurück.

Es soll an dieser Stelle noch auf die Resorption anderer Sterine eingegangen werden. Schönheimer, Behring, Hummel untersuchten die Ductuslymphe zusätzlich mit Dihydrocholesterin und Koprosterin gefütterter Hunde. Obwohl bei den Tieren eine große Menge gesättigter Sterine im Darm gefunden wurde, war allein Cholesterin resorbiert worden. Das aus der Ductuslymphe isolierte Sterin war das einzige Körpersterin, in dem sich fast kein gesättigtes

Sterin nachweisen ließ. Aus diesem Befund muß geschlossen werden, daß das Dihydrocholesterin, das überall im Körper vorkommt, nicht resorbiert, sondern im Organismus gebildet wird.

Über die von ihrer Konstitution abhängigen Spezifität der Resorption von Sterinen teilten die gleichen Autoren interessante Versuchsergebnisse mit. Bei der Verfütterung von folgenden Pflanzensterinen: Dihydrositosterin (ständiger Begleiter des Sitosterins), Stigmasterin und Brassicasterin konnte keine Vermehrung der Gesamtsterine festgestellt werden. Dieselbe Beobachtung war beim Isocholesterin aus dem Wollfett der Schafe zu machen, das ein Gemisch zweier Sterine mit 3 und 2 Doppelbindungen ist, die sich in der Struktur von Cholesterin unterscheiden, aber dem Stigmasterin ähneln. Diese Sterine erhielten die Namen: Agnosterin und Lanosterin. Sie sind unresorbierbar und werden wahrscheinlich vom Tier synthetisiert.

Je mehr Sterine aus Pflanzen isoliert und charakterisiert werden, desto mehr zeigt sich, daß beide analoge, nur wenig verschiedene Sterine aufbauen. So kann man folgende Gegenüberstellungen machen:

Cholesterin—Sitosterin,

Dihydrocholesterin—Dihydrositosterin,

Agno- und Lanosterin—Stigmasterin.

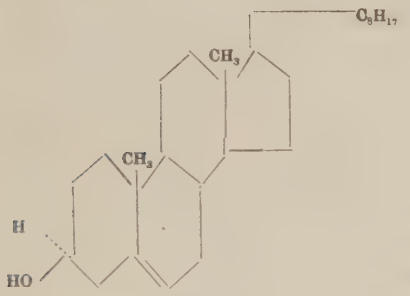
Wahrscheinlich haben diese Körper auch analoge Funktionen in Tier und Pflanze.

Weitere Fütterungen mit Cholesterinderivaten wurden vorgenommen. Das Allocholesterin, bei dem die Doppelbindung des Cholesterins noch erhalten ist, unterscheidet sich vom Cholesterin nur durch eine Isomere am C-Atom$_1$. In der Leber wurde nach seiner Verfütterung nur eine geringe Vermehrung des Gesamtsteringehaltes beobachtet. Daraus folgt: Allocholesterin wird höchstens in ganz geringen Mengen resorbiert, wahrscheinlich aber wird es, da es sehr labil ist und sich leicht in Cholesterin umlagert, im sauren Mageninhalt in Cholesterin umgewandelt. Jedenfalls geht aus dem Versuch hervor, daß die Stellungsisomerie am C-Atom$_1$ die Resorption zumindest erschwert.

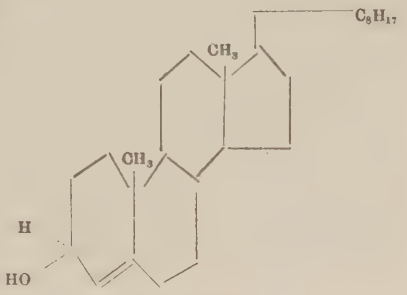
Die Besetzung der Doppelbindung im Cholesterin (Dihydrocholesterin) hebt, wie schon gezeigt, die Resorbierbarkeit auf.

Ebenfalls als unresorbierbar erwiesen sich das ε-Cholestanol und das Pseudokoprosterin, 2 Isomeren des Dihydrocholesterins und des Koprosterins. Sie besitzen dieselbe Konstitution wie Koprosterin, nur die Hydroxylgruppe steht in trans-Stellung Mehrere Autoren nehmen an, daß das unresorbierbare Ergosterin bei der Umwandlung in resorbierbares Vitamin D_2 dieselbe Stellungsänderung in der Hydroxylgruppe erfährt. Man konnte daher mit der Möglichkeit

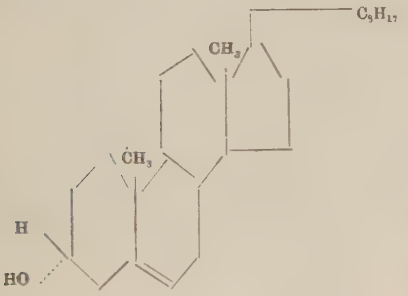
rechnen, daß Dihydrocholesterin und Koprosterin nach ihrer Umwandlung in ε-Cholestanol und Pseudokoprosterin resorbierbar wurden. Diese Annahme bestätigte sich aber nicht.



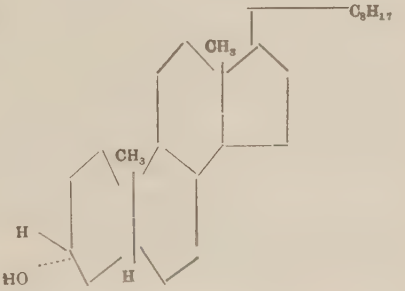
Cholesterin



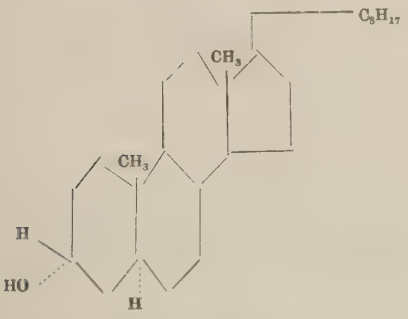
Allocholesterin



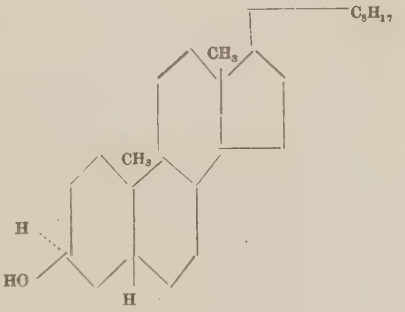
E Cholesterin



Pseudokoprosterin



Dihydrocholesterin



Koprosterin

Von besonderer Bedeutung der Körpersterine ist der ständige Begleiter des Cholesterins das Ergosterin.

Beumer hat gezeigt, daß die Ergosterinbilanz positiv ist, was die Annahme nahelegte, daß das Ergosterin ein rein exogener Körper ist und vom Körper nicht synthetisiert wird. Dieser Auffassung stehen die Versuchsergebnisse vieler anderer Autoren gegenüber. So wendet Schönheimer zum Nachweis des Ergosterins im Blut und in der Ductuslymphe die sehr empfindliche Methode der spektroskopischen Analyse an, mit deren Hilfe sich noch so geringe Mengen nachweisen lassen, wie sie sich bei der Fällung mit Digitonin niemals bemerkbar machen würden. Er machte Fütterungsversuche und untersuchte, wie oben erwähnt, das Blut und die Ductuslymphe auf der Höhe der Fettverdauung. In keinem Fall konnten über der Norm stehende Werte gefunden werden. Es kommt daher zu dem Schluß, daß Ergosterin nicht oder zumindest tausend- bis zweitausendmal schlechter resorbiert wird als Cholesterin, und daher vom Organismus synthetisiert werden muß.

Man muß sich wohl der letzteren Meinung anschließen. Dies umso mehr, als man in diesem Zusammenhang daran denken kann, daß der Körper durch sein Unvermögen, das in vielen Pflanzen vorkommende Ergosterin zu resorbieren, sich gleichzeitig vor einer D-Hypervitaminose schützt. Am Rande sei hier noch bemerkt, daß das bestrahlte Ergosterin das sog. Vitamin D_2 ist, das in der antirachitischen Wirkung, jedoch nicht in der Konstitution mit dem natürlichen Vitamin D_2 aus dem Walöl identisch ist. (Stepp, Vitamine.)

Das intermediäre Schicksal der Sterine mit Ausnahme des Cholesterins ist wenig geklärt, so daß sie in den weiteren Betrachtungen ausgelassen werden.

Synthese und Cholesterinbilanz.

Die lange nicht erwiesene Tatsache, daß der tierische Organismus imstande ist, Cholesterin zu synthetisieren, wird heute wohl allgemein anerkannt. Beumer und Lehmann haben die Cholesterinsynthese im wachsenden Organismus einwandfrei bewiesen. Sie benützten zu ihren Versuchen junge Hunde und fanden trotz dauernder negativer Cholesterinbilanz einen um ein Vielfaches gestiegenen Gesamtcholesteringehalt des Körpers. Für den wachsenden menschlichen Körper bewies die Cholesterinsynthese Beumer. Er untersuchte die Gehirne von Kindern in verschiedenen Lebensmonaten vom Neugeborenen bis zum 18 Monate alten Kind, wobei sich die Cholesterinsynthese durch den wachsenden Cholesteringehalt erwies, der nicht allein durch das von außen zugeführte Cholesterin erklärt werden konnte.

Schönheimer und Breusch wiesen an Mäusen die Synthese

und den Abbau von Cholesterin quantitativ nach. Sie bestimmten zunächst den Durchschnittscholesteringehalt der Mäuse, der 0,3% des Körpergewichtes betragt. Die Versuche dauerten ungefähr 4 Wochen. Während dieser Zeit wurden die Tiere mit Brot, Fett und Gallensäuren gefüttert, um die Wirkung dieser Stoffe auf die Synthese, bezw. auf den Abbau von Cholesterin zu erforschen. Als Ergebnis stellten die beiden Autoren fest, daß die Maus bei reiner Brotnahrung im ersten Monat so viel Cholesterin synthetisiert, wie ihr Körper am Anfang des Versuches enthielt. Bei Zugaben mäßiger Mengen Cholesterin wird weniger synthetisiert, bei größten Mengen Cholesterin setzt ein starker Abbau ein. Große Mengen Fett oder Carotin haben nur geringen Einfluß auf die Cholesterinsynthese. Die Gallensäuren bedingen einen verstärkten Abbau, und zwar wahrscheinlich wegen der vermehrten Resorption des Cholesterins in Gegenwart der Gallensäuren (Tabelle II).

Tabelle II

Durchschnittscholesterin-	Synthese	pro die	verfüttert wurde	in mg
„	Synthese	„	Brot	+ 1,8
„	Synthese	„	Brot und Fett	+ 2,1
„	Synthese	„	mäßige Mengen Cholesterin	+ 1,1
„	Abbau	„	größte Mengen Cholesterin	4,4
„	Synthese	„	Glycocholsäure	+ 0,4
„	Synthese	„	Cholesterin und Glycocholsäure	+ 0,8
„	Abbau	„	gr. Meng. Cholest.- und Glycocholsäure	6,6
„	Synthese	„	Dehydrocholsäure	+ 1,05
„	Abbau	„	Dehydrocholsäure und Cholesterin	0,55
„	Synthese	„	große Mengen Carotin	+ 2,2
„	Synthese	„	Cholesterin und Carotin	+ 0,8

Weitere interessante Versuche über die Cholesterinsynthese machten Rittenberg und Schönheimer mit Deuterium (schwerer Wasserstoff-D_2) ebenfalls an Mäusen. Sie stellten zunächst in Vorversuchen fest, daß bei der Synthese organischer Verbindungen in einem Medium von schwerem Wasser, d. h. also D_2O an Stelle der H-Atome, Deuterium eingeführt werden kann. Andererseits gelang

es ihnen trotz sorgfältigster Versuchsanordnungen nicht, Deuterium in Cholesterin einzuführen. In weiteren Vorversuchen wurde nachgewiesen, daß die Stabilität der H-Atome einer organischen Verbindung je nach ihrer molekularen Einordnung verschieden groß ist. So sind z. B. die durch Reduktion in eine Ketongruppe eingeführten H-Atome vollkommen stabil, während die H-Atome z. B. einer NH_2-Gruppe sehr labil sind und leicht gegen andere Atome ausgetauscht werden können.

Dazwischen gibt es alle möglichen Übergänge.

Tabelle III

Experiment Nr.	Dauer des Experiments	Durchschnittsgewicht der Tiere am Ende des Exper.	Deuterium im Cholesterin
	Tage	in g	Atomprozent
4	6	17	0,13
5	9	18	0,13
6	14	23	0,24
7	19	18	0,36
8	27	24	0,34
9	37	25	0,67
10	60	28	0,78
11	98	25	0,47

In ihren Hauptversuchen reicherten sie die Körperflüssigkeiten von Mäusen mit schwerem Wasser an. Sie injizierten schweres Wasser bis ein schwerer Wassergehalt der Körperflüssigkeiten von 1,5% erreicht war. Diesen hielten sie konstant dadurch, daß das verabreichte Trinkwasser 2,35% schweres Wasser enthielt. Die Tiere wurden dann bis zu 98 Tagen mit reinem Weißbrot gefüttert. In Zeitabständen wurden Gruppen von Mäusen getötet und das in ihren Körpern enthaltene Cholesterin auf Deuterium untersucht. Das nach 60 Versuchstagen isolierte Cholesterin enthielt 0.78 Atomprozent Deuterium. Das würde bedeuten, daß ungefähr die Hälfte der stabilen H-Atome des Cholesterins durch D-Atome ersetzt worden sind. Die beiden Autoren schließen daher einerseits aus der von ihnen in vitro gefundenen Unaustauschbarkeit stabiler H-Atome, anderseits aus dem hohen Deuteriumsgehalt des von ihnen isolierten Cholesterins, daß das Deuterium im Verlaufe der Cholesterinsynthese in kleinere Atomgruppen eingetreten sein muß, die dann zur Bildung des Cholesterinmoleküls verwandt wurden, d. h., daß eine Synthese von Cholesterin aus einfacheren Molekülen stattgefunden hatte. (Tabelle III)

Die Beweisführung ist wissenschaftlich allerdings nicht ein-

wandfrei, denn man könnte im Organismus Bedingungen annehmen, die experimentell nicht hergestellt werden können, durch die stabile H-Atome labilisiert werden und durch D-Atome ersetzt werden könnten. Jedoch spricht eine sehr große Wahrscheinlichkeit für die Annahme, daß das Deuterium tatsächlich im Verlaufe der Cholesterinsynthese aufgenommen wurde.

Die Bausteine des Cholesterins waren bis in die jüngste Zeit unbekannt. Minovici nahm an, daß Cholesterin aus Ölsaure gebildet wird. Brose stellte Versuche an Hunden an, die diese Annahme bestätigten. Er fütterte Hunde ausschließlich mit 3 kg Kartoffeln pro Tag, wobei sowohl der Blutcholesteringehalt als auch das Körpergewicht abnahmen Nach Zugabe von Eiklar änderte sich an diesem Zustand nichts, dagegen bewirkte Ölsäureverabreichung zur Kartoffelnahrung eine deutliche Steigerung des Blutcholesteringehaltes und des Körpergewichts. Ein Futter aus Kartoffeln und reinem Casein führte ebenfalls zu Cholesterinvermehrung, während das Körpergewicht unverändert blieb. Cholesterin scheint demnach aus Ölsäure und Casein synthetisiert zu werden. Analoge Resultate ergab die Verfütterung von Kartoffeln und Eidotter, wobei in diesem Falle allerdings mit dem Eidotter eine bestimmte Menge Cholesterin (0,25 g) zugeführt wurde. Um den Einwand zu entkräften, daß bei den Versuchen nur der Cholesteringehalt des Blutes berücksichtigt wurde (dessen Veränderung durch Cholesterinaufnahme oder -abgabe bestimmter Gewebe oder Organe unabhängig von der Nahrungsaufnahme bedingt werde) wurden Insekten und Mäuse in bestimmter Weise gefüttert. Verdünnte Ringerlösung, welche durch Spuren von Magnesium und Eisensalzen, ferner durch Vitamine A, C und D ergänzt wurden, erhielt Zusätze von Glukose, Ölsäure und Stearinsäure und Casein und diente als Futter für zwei Insektenarten, die Tiere wurden in toto mit Alkohol extrahiert, und im Extract nach Verseifung mit Kalilauge das Cholesterin gravimetrisch bestimmt. Nach Ölsäurefütterung war der Cholesteringehalt erhöht. Weiße und graue Mäuse zeigten nach Ölsäureverabreichung wie die Insekten vermehrtes Cholesterin.

Stearinsäure ist als gesättigte Verbindung nicht in der Lage, Cholesterin zu bilden, während aus drei Molekülen Ölsäure theoretisch zwei Moleküle Cholesterin gebildet werden können. Der Körper führt Kohlehydrate in Fett über, wobei ungesättigte Fettsäuren durch Decarboxylierung Kohlenwasserstoffe vom Squalentypus bilden und durch Cyclisation Sterine geben.

Starkenstein gibt die gleiche Synthesemöglichkeit des Cholesterins an. Zum Beweis dienen ihm die Vermehrung des Cholesterins bei fettreicher Kost und das experimentelle Gelingen, aus Ölsäure und aus ungesättigten Fettsäuren überhaupt einen Ringschluß zu erzielen.

Weitere Versuche in dieser Richtung werden die Richtigkeit dieser Versuchsergebnisse erhärten müssen. Jedenfalls ist damit ein Weg zur Auffindung der Bausteine des Cholesterins gewiesen.

Wo nun diese Cholesterinsynthese im Körper stattfindet, ist bis jetzt noch völlig ungeklärt. Wahrscheinlich erscheint jedoch, daß für die Synthese nicht nur ein Organ verantwortlich ist. Es ist anzunehmen, daß alle Zellen des wachsenden Organismus die Fähigkeit besitzen, Cholesterin aufzubauen. Ob nun das Nahrungscholesterin im Organismus, besonders aber im wachsenden Organismus, gar keine Rolle spielt, d. h. resorbiert wird, durch die Lymphe ins Blut gelangt und von dort ungenützt zu den Ausscheidungsorganen, ist eine oft gestellte Frage. Wenn man die sonst so sehr rationelle Arbeitsweise des Organismus in Betracht zieht, erscheint dies sehr unwahrscheinlich. Heinlein erhielt beim erwachsenen Hund, den er unter physiologischen Bedingungen ernährte, eine positive Cholesterinbilanz, was beweist, daß der Hund das Nahrungscholesterin verwertet und vielleicht sogar speichert; darnach besteht anscheinend auch kein zwingender Grund zur Cholesterinsynthese im erwachsenen Organismus. Diese sich unterscheidenden Befunde sind wohl dahin zu deuten, daß der wachsende Organismus die Fähigkeit der Cholesterinsynthese im hohen Maße besitzt, während sie dem erwachsenen, dem mehr Nahrungscholesterin zur Verfügung steht, zum großen Teil verloren geht. Der Cholesterinbedarf des erwachsenen Körpers ist sehr klein und kann leicht durch die bei gemischter Nahrung verhältnismäßig großen Cholesterinzufuhr gedeckt werden. Der wachsende Organismus ist gezwungen, seine Fähigkeit Cholesterin zu synthetisieren, voll auszunutzen, während der erwachsene sie nur in geringem Maße aufrecht erhält, aber sicher nie völlig verliert.

Tritt ein langanhaltender Cholesterinmangel ein, dann ist zu beachten, daß zunächst die Cholesterindepots zur Verfügung stehen und auch in Anspruch genommen werden Diese allein dürften bei dem geringen Verbrauch längere Zeit hindurch imstande sein, den Bedarf zu decken.

Schally hat bei einem Patienten mit Fettresorptionsstörung nach längerer Zeit eine anhaltende Hypocholesterinämie beobachtet. Nachdem er glaubte, keinen Anhaltspunkt zu haben für die Annahme, daß eine Erkrankung besteht, bei der die Cholesterinsynthese gestört ist, führt er die Hypocholesterinämie auf eine Resorptionsstörung zurück und zieht daraus den Schluß, daß sich die Cholesterinsynthese im erwachsenen Organismus bei lang anhaltendem Cholesterinmangel als insuffizient erweist. Die Verminderung des Cholesterins bei Lebercirrhosen, Bauchfelltuberkulose und Lymphogranulomatose, bei denen man es ebenfalls mit Fettcholesterinresorptionsstörung zu tun hat, glaubt er ebenso erklären zu können.

Der Schluß Schally's, damit sei die Unfähigkeit des er-

wachsenen Organismus, durch Synthese den Cholesterinbedarf ganz zu decken, erwiesen, erscheint jedoch nicht beweisend. Bei den von ihm aufgeführten Krankheiten, besonders bei der Amyloidose werden ja nicht nur die Zellen der Darmschleimhaut geschädigt, sondern es entstehen dabei allgemeine Stoffwechselgifte, die ebenso schädigend auf die Zellen anderer Organe einwirken, sodaß wiederum deren Fähigkeit Cholesterin zu synthetisieren zumindest herabgesetzt sein kann.

Über den Ort der Cholesterinsynthese sind wir noch völlig im unklaren. Die Cholesterinverminderung bei Phosphorvergiftung oder akuter gelber Leberatrophie ließen die Leber als Entstehungsort vermuten Jedoch bestehen über die Richtigkeit dieser Annahme berechtigte Zweifel. Es ist dagegen anzunehmen, daß die Cholesterinsynthese die Funktion aller Zellen ist. Aus welchem Baustein das Cholesterin aufgebaut wird, ist ebenfalls noch nicht endgültig geklärt. Eine gewisse Wahrscheinlichkeit spricht dafür, daß ungesättigte Fettsäuren zur Synthese herangezogen werden.

Bei den Cholesterinbilanzversuchen stehen sich die Meinungen Beumer's und Heinleins gegenüber. Heinlein gab seinem Hund im Gegensatz zu Beumer eine cholesterinreiche Nahrung, und zwar so, daß täglich ca. 20 mg Cholesterin zugeführt wurden. Dabei fand er bei einer Zufuhr von 404 mg Cholesterin eine Ausscheidung von nur 223 mg, was bedeutet, daß 181 mg Cholesterin verwertet wurden. Aus den Versuchen Heinlein's geht weiter eindeutig die Tatsache hervor, daß außerdem noch Cholesterin synthetisiert werden mußte, da die in der Bilanz fehlenden Mengen weitaus nicht genügt hätten, die Gesamtcholesterinzufuhr zu erklären. Damit hat Heinlein die These der negativen Cholesterinbilanz erschüttert. Beumer erhielt bei seinen Hundeversuchen dauernd eine negative Bilanz, Heinlein machte ihm allerdings zum Vorwurf, daß sie nicht unter physiologischen Verhältnissen durchgeführt wurden Beim Säugling fanden Beumer und Wacker sowohl bei cholesterinarmer wie auch bei cholesterinreicher Nahrung eine ständig negative Bilanz.

Diese Versuche haben nur für den wachsenden Organismus Gültigkeit.

Thannhauser machte am erwachsenen Menschen Bilanzversuche. Die Versuche wurden an weiblichen Personen vorgenommen. Die Bilanz war zunächst negativ, wurde später aber positiv. Beumer wandte dagegen ein, daß Frauen, bei denen der mensuelle Zyklus mit endogenen Cholesterinregulationsstörungen einhergeht, für solche langfristige Versuche ungeeignet seien. Bilanzversuche Thannhauser's am erwachsenen Hund ergaben eine dauernd negative Bilanz. Heinlein wirft dagegen ein, daß die Hunde fast nur pflanzliche Kost erhielten und bekanntlich Pflanzensterine nicht resorbiert werden. Außerdem sei eine mäßig negative Bilanz noch

kein Beweis für die Cholesterinsynthese, da bei stark cholesterinarmer Nahrung der Bedarf an Cholesterin wenigstens für lange Zeit aus den Depots gedeckt werden kann. Schally fand in zwei Versuchen am erwachsenen Menschen, daß die Bilanz positiv war, und zwar bei gemischter Kost; sie wurde allerdings negativ bei reiner Apfelkost.

Aus dem Vorliegenden sind folgende Schlüsse zu ziehen: Die Cholesterinsynthese im wachsenden Organismus ist als sicher anzunehmen. Der erwachsene Organismus deckt seinen Bedarf zum größten Teil aus dem Nahrungscholesterin, besitzt aber noch die Fähigkeit zu synthetisieren, wenn auch wahrscheinlich nur mehr in geringerem Maße. Die Bausteine des Cholesterins sind noch nicht sicher bekannt. Ob die Ölsäure und andere ungesättigte Fettsäuren, oder auch das Casein als solche betrachtet werden können, muß sich erst noch erweisen. Der Ort der Synthese ist wahrscheinlich jede Körperzelle. Bei Nahrungscholesterinmangel füllen Depotcholesterin und die Synthese die Lücke. Die Cholesterinbilanz ist nur bei Nahrungscholesterinmangel negativ, dagegen positiv bei physiologischer Nahrung.

Intermediärer Stoffwechsel.

Der intermediäre Stoffwechsel des Cholesterins ist noch wenig geklärt. Lifschütz hat in einer Reihe von Versuchen das Oxycholesterin im Gehirn, Pankreas, Knochenmark, Blutfett und in der Leber nachgewiesen. Er behauptet, 60% des Oxycholesterins würden in der Leber zurückgehalten und dort zu Gallensäuren weiter oxydiert. Es besteht sicher die auffallende konstitutionelle Verwandtschaft zwischen Cholesterin und den Gallensäuren, daher erscheint die Umwandlung des Cholesterins in Gallensäuren nicht unwahrscheinlich Das von Lifschütz gefundene Oxycholesterin wird allerdings heute allgemein als ein Versuchsartefakt angesehen. Außerdem wirft Thannhauser ein, daß die Cholesterinmenge nicht ausreichen würde, die gesamte Gallensäureproduktion der Leber zu decken. Lifschütz fand im menschlichen Blut als ein weiteres Derivat des Cholesterins das Meta-Cholesterin Diesen Befund bezweifeln allerdings andere Autoren. Page und Menschik haben Bilanzversuche am Kaninchen angestellt und dabei festgestellt, daß selbst bei Berechnung des durchschnittlichen Cholesterinansatzes beträchtliche Mengen des zugeführten Cholesterins fehlten, was sie auf eine Cholesterinzerstörung zurückführten. Zu dem gleichen Ergebnis kommt Schönheimer in seinen oben beschriebenen Versuchen an Mäusen. Schönheimer, Behring, Hummel fanden im Hundekot Dihydrocholesterin, das ebenfalls als ständiger Begleiter des Cholesterins im Körper gefunden wird. Sie nehmen an, daß dieses Dihydrocholesterin ein Abbauprodukt des Cholesterins ist.

Das intermediäre Schicksal des Cholesterins ist noch nicht

geklärt. Man vermutet, daß es zur Bildung von Gallensäuren herangezogen wird. Jedoch letzte Beweise und die vollständige Klärung stehen noch aus.

Regulation des Cholesterinstoffwechsels.

Wie schon früher angeführt, besteht ein beträchtlicher Unterschied im Verlauf der Cholesterinprobe im Blut nach vorheriger Cholesterinbelastung beim Pflanzenfresser, Fleischfresser und beim Menschen. Beim Pflanzenfresser ist der Regulationsmechanismus sehr unvollkommen. Man beobachtet nach Cholesterinfütterung eine starke Hypercholesterinämie, vermehrte Ablagerung in den Organen und einen über Tage dauernden langsamen Abfall der Cholesterinkurve zur Norm. Auch beim Fleischfresser ist der Ablauf nicht so prompt wie beim Menschen. Vergleicht man den Cholesterinspiegel beim Menschen durch Monate hindurch, so stellt man nur geringe Schwankungen in dem Normalwert fest. Diese Tatsache und der prompt reagierende Regulationsmechanismus beim Menschen beweisen, daß dem menschlichen Organismus Regulationsmöglichkeiten zur Verfügung stehen die in dieser Feinheit der tierische Organismus vermissen läßt.

Der Regulationsmechanismus, der, wie erwähnt, außerordentlich fein abgestimmt ist, wird sich nicht einfach durch eine einzige Funktion, z. B. eine vermehrte Ausscheidung allein bei einem vermehrten Angebot erklären lassen. Es werden wahrscheinlich Speicherungsvorgänge, Zerstörung und Ausscheidung dabei zusammenwirken.

Von der Tatsache ausgehend, daß bei Hypercholesterinämie meist ein erhöhter Cholesteringehalt der Galle festgestellt wurde, weiter daß ein Verschlußikterus stets einen erhöhten Cholesterinspiegel zur Folge hat, hat man die Leber lange als Hauptausscheidungsort für das Cholesterin betrachtet und sie gleichzeitig als Hauptregulator des Cholesterinstoffwechsels angesehen.

Es ist nun fraglich, ob die durch die Galle ausgeschiedene Menge überhaupt von Bedeutung ist, da es doch sehr wahrscheinlich ist, daß das durch die Galle in den Darm gelangte Cholesterin wenigstens zum allergrößten Teil rückresorbiert wird. Sperry hat nachgewiesen, daß besonders der Dickdarm als Hauptausscheidungsort in Frage kommt. Beumer und Hepner haben diese Befunde weitgehend bestätigt. Heinlein nimmt an, daß es beim Verschlußikterus zu einer Leberzellenschädigung kommt, wodurch die Leber ihre Speicherfunktion verliert. Man kann nicht annehmen, daß beim Verschlußikterus auch der Dickdarm als Hauptausscheidungsort in Mitleidenschaft gezogen ist, sodaß die Hypercholesterinämie nicht durch Retension des Cholesterins zu erklären ist, sondern daß tatsächlich die gestörte Speicherfunktion der Leber dafür verantwortlich zu machen ist. Aber auch die Ausscheidung des Dickdarms dürfte

kaum regulatorisch auf den Cholesterinstoffwechsel einwirken; denn es liegen keine beweisenden Untersuchungen darüber vor, ob bei einer Hypercholesterinämie eine vermehrte Exkretion stattfindet. Es erscheint demnach als sehr wahrscheinlich, daß die Ausscheidungsorgane für die Regulation nicht maßgebend sind.

Sicher ist dagegen, daß die Speicherung in den Organen, besonders in Leber, Milz, reticuloendothelialem System usw. für die Regulation von großer Bedeutung ist.

Schally und Rienmüller beweisen, daß die Leber Cholesterin zurückhält, mit folgendem Versuch: ein 15 kg schwerer Hund wurde mit Morphium-Aether-Chloroform narkotisiert. Dann wurde die Vena portae freipräpariert, sodann die Vena jugularis dextra. Durch letztere wurde ein Katheter durch den rechten Vorhof in die Vena cave inferior bis zur Vena hepatica vorgeschoben. Durch die direkte Punktion der Vena portae und durch den Katheter wurde Blut abgenommen. Dann erfolgte die Cholesterinbelastung per os mit 5 g Cholesterin in 100 g Öl durch die Magensonde. Nach der Belastung wird in 4 Stunden viermal aus Katheter und Vena portae Blut abgenommen. Später wurde der Hund so operiert, daß es bei geheilten Wunden möglich war, zu jeder Zeit Blut abzunehmen.

Das Versuchsergebnis war folgendes: 1. Die Cholesterinfettresorption geht nicht nur auf dem Lymphweg, sondern auch zum Teil direkt auf dem Blutweg vor sich. 2. Der Cholesterinspiegelanstieg fand in der ersten Stunde in der Vena portae statt, während in der Vena cava bezw. hepatica noch kein oder nur ein geringer Anstieg festzustellen war.

Das bedeutet also, daß Cholesterin in der Leber festgehalten wurde. Später stieg dann der Cholesterinspiegel auch in der Vena cava bezw. hepatica an, was aber nicht so ausgewertet werden darf, als ob die Leber dann schon Cholesterin wieder abgäbe, sondern zu der Zeit ist schon in der ganzen Blutbahn die Cholesterinfettresorption bemerkbar. Mehrere andere Autoren stellten ähnliche Speicherungsfunktionen der Lunge und der Milz fest. Mit diesen Versuchen dürfte die regulatorische Beeinflussung des Cholesterinstoffwechsels durch Speicherung erwiesen sein.

Man kann jedoch bei weitem nicht alle Regulationsstörungen des Cholesterinstoffwechsels mit einer Störung der Speicherung erklären. Es müssen daher noch andere Faktoren auf die Regulation einwirken. In diesem Zusammenhang ist der Gedanke an eine Störung in der Synthese nicht fernliegend. Jedoch dürfte aus mehreren Gründen eine solche eine untergeordnete Rolle spielen; denn 1. wäre sie nur zum Ausgleich bei einer bestehenden Hypocholesterinämie von Bedeutung. 2. Wäre sie wegen der schon erwähnten wahrscheinlichen Insuffizienz im erwachsenen Organismus einen Cholesterinmangel voll auszugleichen, ungenügend. Die endgültige Lösung dieser

Frage ist allerdings nicht möglich, da der Ort der Synthese unbekannt ist. Selbst wenn nun aber die Synthese an der Regulation beteiligt ist, so kann mit Sicherheit behauptet werden, daß sie nicht befähigt ist, diese Funktion allein auszuüben.

Von großer Wichtigkeit für die Regulation des Cholesterinstoffwechsels sind sicher die Drüsen mit innerer Sekretion. Es sei hier zunächst auf einige Beobachtungen Schally's hingewiesen. Er stellte in mehreren Fällen von Perniciosa fest, daß der erniedrigte Cholesterinspiegel nach Leberextraktinjektionen anstieg und im Verlauf der Besserung Normalwerte erreichte. Die gleiche Beobachtung machte er bei einem Fall von Morbus Basedow, wo ebenfalls nach Leberextraktinjektionen der Cholesterinspiegel anstieg. Angeregt durch diese Beobachtungen, versuchte er die Wirkung des Leberextraktes auch bei erhöhtem Cholesterinspiegel zu erforschen. Dabei ergab sich, daß die bestehende Hypercholesterinämie bei einem Patienten mit glomerulo-tubulären Nephropathie und einem mit Nephrose zurückging. Aus diesen Ergebnissen zieht er folgende Schlüsse: Die Wirkung ist Stoffen zuzuschreiben, die zufällig bei der Herstellung des Extraktes mit ausgezogen wurden, die unter physiologischen Umständen in der Leber vorhanden sind und eine regulierende Funktion im Cholesterinstoffwechsel besitzen und hormonaler Natur sind. Er selbst macht aber schon darauf aufmerksam, daß die Extrakte aus der Leber von Pflanzenfressern hergestellt sind, bei denen ja bekanntlich der Regulationsmechanismus im Verhältnis zu dem des Menschen nur gering ausgebildet ist. — (Es ist ja auch bekannt, daß man bei Pflanzenfressern Cholesterin in allen möglichen Organen zur Ablagerung bringen kann, was bei Fleischfressern noch nie gelang.) Er glaubt daher, mit Extrakten aus Menschenleber würde wahrscheinlich auch eine schnellere Wirkung erzielt werden können.

Auffallend ist bei diesen Befunden die doppelte Wirkungsweise des Leberextraktes: einmal bei Hypocholesterinämie die Erhöhung, anderseits bei Hypercholesterinämie die Erniedrigung des Cholesterinspiegels. Der Gedanke, daß es sich hier um Hormone handelt, ist nicht unwahrscheinlich. Man könnte sich zwei antagonistisch wirkende Hormone vorstellen, die in der Leber durch einen Reiz des vegetativen Nervensystems sezerniert werden, das seinerseits durch den Cholesteringehalt des Blutes oder einen über den Darm gehenden lokalen Reiz der Fettcholesterinresorption seinen Reiz erhält.

Sehr viele Untersuchungen wurden über die Stellung der Nebennieren, der Hypophyse und der Geschlechtsdrüsen im Cholesterinstoffwechsel angestellt. Die zum Teil sehr verschiedenen Untersuchungsergebnisse gerade über diese endocrinen Drüsen lassen keine endgültige Beweisführung über die Wirkung auf die Cholesterinregulation zu und sollen daher hier nicht weiter ausgeführt werden.

Aufschlußreicher sind dagegen die Ergebnisse über die Schild-

drüse und ihre Beziehung zum Cholesterinstoffwechsel. Die schon früher erwähnte Cholesterinspiegelerniedrigung bei dem von Schally angegebenen Fall von Morbus Basedow gibt einen Hinweis auf die Beeinflußbarkeit des Cholesterinstoffwechsels durch die Schilddrüse. Tatsächlich fand Schally bei Hyperthyreosen, besonders aber bei toxischen Fällen, eine ständige Erniedrigung der Blutcholesterinwerte. Bei Behandlung der Grundkrankheit stiegen die Werte wieder an, und zwar im gleichen Maße, wie sich der Zustand des Patienten besserte. Besonders augenfällig war die Steigerung des Blutcholesterins in allen Fällen nach Strumektomie. Die Überfunktion der Schilddrüse bewirkt also eine Hypocholesterinämie. Versuche über die Wirkung von enteral oder parenteral gegebenen Schilddrüsenextrakten ergaben die gleichen Ergebnisse. Besuglow und Tutkewitsch verabreichten einem Gallenfistelhund Thyroxin und beobachteten dabei eine deutliche Verminderung der Gallensekretion und der Cholesterinausscheidung, nach Strumektomie trat dagegen starke Vermehrung der Gallensekretion und der Cholesterinausscheidung ein. Die Tatsache einer regulierenden Wirkung der Schilddrüse auf den Cholesterinstoffwechsel ist damit bewiesen, jedoch nicht die Art der Wirkung. Man kann daran denken, daß das Schilddrüsenhormon selbst eine fixierende Wirkung in dem Speicherungsorgan hat, anderseits könnte man zu der Auffassung gelangen, daß das Thyroxin als Hormon einer übergeordneten Drüse auf die Erfolgsorgane einwirkt und diese zur Bildung von Hormonen anregt, die dann ihrerseits die Regulation beeinflussen.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die Drüsen mit innerer Sekretion den Cholesterinstoffwechsel beeinflussen. Eine bedeutende Rolle kommt dabei sicher der Schilddrüse zu. Als sicher ist anzunehmen, daß keine dieser Drüsen diese Funktion der Regulation allein übernimmt, sondern die endokrine Regulation des Cholesterinstoffwechsels durch ein Zusammenwirken aller aufrecht erhalten wird.

Bei der Besprechung der Regulation des Cholesterinstoffwechsels muß noch das vegetative Nervensystem in den Kreis der Betrachtungen gezogen werden. Daß dieses hier beeinflussend wirkt, ist bei seiner innigen Verbundenheit mit dem endokrinen System außerordentlich wahrscheinlich. Goebel erreichte beim Hund durch Reizung des Sympathicus durch intravenöse Calziumchloridinjektion eine Verminderung des Cholesteringehaltes des Blutes; das gleiche Ergebnis erhielt er durch Lähmung des Parasympathicus. In weiteren Versuchen setzte er durch subkutane Injektion von 10%iger Kaliumchloridlösung einen Vagusreiz und konnte dabei eine Cholesterinspiegelerhöhung feststellen. Hier geht also die Beeinflussung der Regulation vom vegetativen Nervensystem über die endogenen Drüsen. Lasch und Roller machten in dieser Richtung weitere Versuche

und verabreichten 10 g eines Natriumsalzgemisches, wobei der Cholesterinspiegel auf das Doppelte anstieg. Dieser Erfolg blieb aber aus, nachdem vorher der Hirnstamm durch Luminal gelähmt worden war. Nach diesen Versuchsergebnissen scheint der gesetzte Reiz seinen Weg über das vegetative Nervensystem zu dem Hirnstamm zu nehmen, und man vermutet im Zwischenhirn, in dem sich auch das nervöse Regulationszentrum des Stoffwechsels befindet, ein ebensolches für den Cholesterinstoffwechsel. Diese Vermutung ist zwar noch nicht durch genügend Versuche bewiesen, jedoch sehr wahrscheinlich. Man kann daher annehmen, daß die Regulation des Cholesterinstoffwechsels vom ZNS über das vegetative Nervensystem, von dort über die Drüsen mit innerer Sekretion zu den Erfolgsorganen geht.

Die Cholesterinausscheidung.

Cholesterin wird durch den Darm und durch die Haut ausgeschieden. Der weitaus kleinere Teil durch die Haut. Es ist bekannt, daß die Leber zugleich mit den Gallensäuren Cholesterin ausscheidet. Diese Tatsache führte zu der Annahme, die Leber sei das Hauptausscheidungsorgan. Sperry bewies dagegen, indem er bei Gallenfistelhunden nachwies, daß die durch den Darm ausgeschiedene Cholesterinmenge nicht nur nicht abnahm, sondern im Gegenteil zunahm, daß der Dickdarm der Hauptausscheidungsort ist. Durch Untersuchung des Cholesteringehaltes der einzelnen Darmabschnitte brachten Bürger und Oeter den Beweis der Richtigkeit dieser Ansicht. Bei den Versuchen wurde nämlich festgestellt, daß der Cholesteringehalt des Duodenums hoch ist, im Ileum abnimmt und im Sigmoid die höchsten Werte erreicht. Damit ist aber nicht nur bewiesen, daß der Dickdarm den größten Teil des ausgeschiedenen Cholesterins liefert, sondern gleichzeitig, daß das von der Leber ausgeschiedene Cholesterin wieder rückresorbiert wird, und zwar den von Bürger gefundenen Werten nach im Ileum. Hepner und Beumer stellten ähnliche Versuche an und stellten ebenso im Verlauf des Ileums abnehmende Cholesterinwerte fest, die im Dickdarm dann wieder anstiegen. Die täglich mit dem Kot ausgeschiedene Cholesterinmenge beträgt ungefähr 1 g. Bonzynski und Humnicki isolierten als erste das Koprosterin aus menschlichen Faeces. Das Koprosterin enthält 2 H-Atome mehr als Cholesterin und entsteht unter bakterieller Einwirkung durch Reduktion des Cholesterins. Diese Tatsache bewiesen auch Schönheimer, Behring und Hummel, indem sie nachwiesen, daß das Mekonium, d. h. der sterile Darminhalt Neugeborener, kein Koprosterin enthält.

Die durch die Haut ausgeschiedene Menge ist wesentlich geringer. Hueck berechnet sie auf etwa 100 mg. Die Mengenbestimmung der Cholesterinexcretion durch die Haut ist verständlicherweise sehr schwierig. Die Ausscheidung erfolgt durch die Schweiß- und

Talgdrüsen. Ein weiterer Cholesterinverlust kommt durch die Schuppung zustande. Außer der noch zu erwähnenden Cholesterinausscheidung durch die laktierende Mamma sind keine physiologischen Ausscheidungsstätten bekannt.

Zusammenfassung.

Seit der Entdeckung des Cholesterins vor ungefähr 150 Jahren beschäftigte sich eine große Zahl von Forschern mit Untersuchungen über die Sterine. Eine große wissenschaftliche Pionierarbeit wurde auf diesem Gebiete geleistet und dabei viele Stoffwechselbeziehungen des Cholesterins aufgeklärt, doch bleibt noch eine große Forschungsarbeit übrig, um den intermediären Stoffwechsel des Cholesterins und seine Regulation endgültig klarzustellen.

Die Resorption des Cholesterins ist eine sicher erwiesene Tatsache, ebenso, daß Fette und wahrscheinlich auch Gallensäuren die Resorption erleichtern. Der Ablauf der alimentären Hypercholerinämie ist bei Pflanzenfressern, Fleischfressern und beim Menschen verschieden. Sie kehrt beim Menschen, wahrscheinlich durch besonders fein abgestimmte Regulationsvorgänge, am schnellsten zur Norm zurück. Die anderen Sterine sind unresorbierbar.

Die Synthese des Cholesterins im Körper steht ebenfalls fest. Die Fähigkeit zu synthetisieren besitzt besonders der wachsende Organismus, während sie der erwachsene zum Teil einbüßt, da sein Cholesterinbedarf leicht durch das Nahrungscholesterin gedeckt werden kann. Der Ort der Synthese ist unbekannt, wahrscheinlich sind aber alle Körperzellen zur Synthese befähigt. Ob die Ölsäure, andere ungesättigte Fettsäuren und Casein als Bausteine des Cholesterins angesehen werden können, ist noch nicht sicher erwiesen.

Der intermediäre Stoffwechsel ist noch völlig ungeklärt. Man nimmt an, daß der Körper Cholesterin zerstören kann. Stoffe, die mit Sicherheit als Abbauprodukte angesehen werden können, sind noch nicht gefunden worden. Unsicher ist die Bildung von Gallensäuren aus Cholesterin und fraglich die Entstehung von Ergosterin, bezw. Vitamin D_2 und der Sexualhormone aus Cholesterin.

Für die Regulation sind Ausscheidung, Speicherung, Zerstörung, Synthese und Steuerung des Cholesterinstoffwechsels durch die endokrinen Drüsen und durch das vegetative Nervensystem verantwortlich.

Die Ausscheidung erfolgt durch Leber, Dickdarm und Haut. Das durch die Leber ausgeschiedene Cholesterin wird zum größten Teil rückresorbiert und nur zum kleineren Teil durch Einwirkung von Bakterien im Darm in Koprosterin umgewandelt und ausgeschieden. Der Dickdarm ist die Hauptausscheidungsstelle Durch die Haut wird nur ein kleiner Teil des Cholesterins ausgeschieden.

Literatur.

Behring: Siehe unter Schönheimer.

Besuglow u. Tutkewitsch: Die Schilddrüse und ihr Einfluß auf die Gallensekretion und auf den Gehalt der Galle an Cholesterin. Z. exper. Med. **87**, 52 (1933).

Beumer: Über das Vorkommen von Oxycholesterin im Organismus. Klin. Wschr. 1929 II. 1351.

Beumer u. Hepner: Über die Ausscheidungswege des Cholesterins. Z. exper. Med. **64**, 787 (1929).

Beumer u. Lehmann: Z. exper. Med. **37**, 274 (1923).

Bonzynski u. Humnicki: Hoppe-Seyler's Z. **22**, 396 (1896/97).

Brose: The synthesis of cholesterol in living organisms. J. Canc. Res. Comm. Univ. Sydney **7**, 134 (1936).

Breusch: Siehe unter Schönheimer.

Bürger: Der Cholesterinhaushalt beim Menschen. Erg. inn. Med. **34**, 583 (1929).

Bürger u. Habs: Die alimentäre Hypercholesterinämie beim stoffwechselgesunden Menschen. Z. f. d. ges. experim. Med. Bd. **56**, H 5/6, 640 (1927).

Bürger u. Oeter: Über den Cholesteringehalt der menschlichen Darmwand. Hoppe-Seyler's Z. **182**, 141 (1929).

Goebel: Sur l'influence du systéme végetatif sur la teneur du sang en cholesterine. J. Physiol. et Path. gén. **30**, 340 (1932).

Habs: Siehe unter Bürger.

Heinlein: Die Rolle der Leber im Cholesterin- u. Phosphatidstoffwechsel. Z. biol. Chem. **185**, 105 (1929).

Hepner: Siehe unter Beumer.

Hummel: Über die Beziehungen der Gallensäuren zum Nahrungscholesterin. Z. biol. Chem. **185**, 105 (1929).

Kreis: Cholesterinfettresorption nach Milzextirpation. Z. exp. Med. **88**, 271 (1933).

Lasch u. Roller: Steigerung des Serumcholesterins nach peroralen Salzgaben. Z. exp. Med. **97**, (1935).

Lifschütz: Über das Schicksal des Cholesterins in den tierischen Organen. Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. deutsch. pharmazeut. Ges. Bd. **265**, Jg. 57, H. 6, S. 450–455 (1927).

Löffler: Über die Beziehungen der Gallensäuren zum Nahrungscholesterin. Z. biol. Chem. **178**, 186 (1928).

Oeter: Siehe unter Bürger.

Page u. Menschick: The Destruction of cholesterol by animal organism. J. of biol. chem. **97**, 359 (1932).

Rittenberg: Siehe unter Schönheim.

Roller: Siehe unter Lasch.

Schally: Störung und Regulation des Cholesterinstoffwechsels. 1. Mitt.: Der Einfluß von Leberextrakten auf den gestörten Cholesterinstoffwechsel.

Schally: Störung und Regulation des Cholesterinstoffwechsels. 2. Mitt.: Schilddrüse und Cholesterinstoffwechsel. Z. klin. Med. **128** 365, (1935).

Schally: Störung und Regulation des Cholesterinstoffwechsels. 3. Mitt.: Der Einfluß von Leberextrakten auf den normalen Cholesterinstoffwechsel. Z. klin. Med. 129, 81 (1935).

Schally: Leber und Cholesterinstoffwechsel. Med. Klin. 1935 II.

Schally: Cholesterinstoffwechel mit besonderer Berücksichtigung der Hypocholesterinämien. Erg. inn. Med. Bd. 50, 480 (1936).

Schönheimer: Über die Spezifität der Resorption von Sterinen abhängig von ihrer Konstitution. Z. phys Chem. 192, 117 (1935).

Schönheimer: Ist unbestrahltes E gosterin resorbierbar? Z. phys. Chem. 208, 77 (1935).

Schönheimer, Behring, Hummel: Über die Bedeutung gesättigter Sterine im Organismus. Z. biol Chem. 192, 95 (1950).

Schönheimer u. Breusch: Synthesis and destruction of cholesterol in the organism. J. of biol chem. 115, 105 (1933).

Schönheimer u. Rittenberg: Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism. J. of biol. chem. 121, 235 (1937).

Sperry: Lipoidexcretion VII. The partition of fecal lipoids in bile fistula dogs. J. of biol. chem. 85, 455 (1930).

Sperry: I. — VI. Mitt. J. of chem. Biol. 68 (1925), 71 (1927), 82 (1929).

Starkenstein: Zur Physiologie und Pharmakologie der Sterine. I. Die allgemeine Bedeutung des Cholesterins im Sterinhaushalt. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 182, 654 (1936).

Thannhauser: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München J. F. Bergmann (1929).

Tutkewitsch: Siehe unter Besuglow.

Wendt: Die Fettresorption aus dem Darm und ihre Störungen. Erg. inn. Med. 42, 215 (1932).

An dieser Stelle sei mir erlaubt, Herrn Professor Dr. med. et Dr. phil. A. Hahn für die freundliche Überlassung des Themas und für die guten Ratschläge, die er in liebenswürdigster Weise jederzeit bereit war mir zu erteilen, meinen besten Dank auszudrücken.

Lebenslauf.

Ich wurde am 4. März 1912 als Sohn des Diplomingenieurs Franz Meisner und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Bauer, in Nürnberg geboren. Ich besuchte vier Jahre die Volksschulen in Bad Kissingen und in Duisburg. Von 1922 bis 1933 erhielt ich meine höhere Schulbildung auf den Realgymnasien in Duisburg und Mülheim a. d. Ruhr, wo ich Ostern 1933 die Reifeprüfung bestand. Vom Sommersemester 1933 bis Sommersemester 1938, mit Ausnahme meines 7. Semesters, in dem ich in Königsberg eingeschrieben war, studierte ich an der Universität München Medizin. Meine Vorprüfung legte ich im Wintersemester 1935 ab, mein medizinisches Staatsexamen im Wintersemester 1938/39.